

**TAKAOSAUVEIHTTIEN ETIOLOGIA JA SYTOMEGALOVIRUSINFEKTIO  
SILMÄSSÄ**

Salmi, Juho Erik  
Syventävien opintojen tutkielma  
Lääketieteen tutkinto-ohjelma  
Lääketieteellinen tiedekunta  
Oulun yliopisto  
3/2019  
Ohjaaja prof. Nina Hautala

## TIIVISTELMÄ

Salmi, Erik:

Takaosauveiittien etiologia ja  
sytomegalovirusinfektio silmässä

Syventävien opintojen tutkielma:

28 sivua

---

Uveiitit ovat silmän suonikalvoston tai sen osan tulehduksia. Takaosauveiitit tarkoittavat verkkokalvon, suonikalvon tai näiden yhdistelmän tulehdusta ja ovat huomattavasti silmän etuosan uveiitteja harvinaisempia. Sytomegalovirus on herpesvirus, joka aiheuttaa taka- ja etuosauveiitteja erityisesti immuunipuolustuksen heiketessä.

Takaosauveiittien etiologisia tekijöitä ei ole selvitetty pohjoissuomalaisessa väestössä. Tutkimusaineisto koostuu OYS:ssa 10 vuoden aikana vuosina 2008-2017 hoidetuista takaosauveiittipotilaista, joista sytomegalovirus (CMV)-infektiota sairastaneisiin perehdyttiin tarkemmin. Lisäksi aiheesta tehtiin kirjallisuuskatsaus aiheesta käyttäen PubMed-tietokantaa.

Uveiitit voidaan jakaa infektiivisiin ja ei-infektiivisiin, joista suurin osa on autoimmuuniperäisiä. Suuri osa takaosauveiiteista luokitellaan idiopaattisiksi, herpesksen tai toksoplasman aiheuttamiksi. Näiden osuus vaihtelee väestön ja tutkimuksen perusteella. Muita aiheuttajia ovat valkotäplätaudit, tuberkuloosi, sarkoidoosi ja virukset. Erot yleisyydessä ovat merkittäviä kehittyneiden ja kehittyvien maiden välillä sekä väestön etnisen taustan perusteella.

Pohjois-Suomen alueella takaosauveiiteista 48 % oli idiopaattisia, mikä on enemmän kuin maailmalla. Muita yleisiä aiheuttajia olivat candida (10 %) ja sarkoidoosi (10 %). Muualla maailmassa yleistä takaosauveitin aiheuttajaa toksoplasmaa esiintyi vain 4 %:lla. Intraokulaarisen lymfooman aiheuttamia takaosauveiitteja löytyi 5 %.

CMV aiheuttaa takaosauveiitteja henkilöillä, joiden immuunipuolustus on heikentynyt. CMV-infektio aiheuttaa hoitamattomana pysyviä muutoksia silmässä ja voi johtaa pysyvään näön menetykseen komplikaatioiden välityksellä. CMV-infektiota hoidetaan ensisijaisesti viruslääkkeillä kuten valgansikloviirilla. Silmän sisäinen lasiaisinjektio tai lasiaisimplantti on tehokkain, mutta systeemistä suonensisäistä hoitoa käytetään yleisesti.

OYS:ssa on hoidettu 10 viimeisen vuoden aikana 3 todennäköistä ja 2 mahdollista CMV-takaosauveiittia. Tehokkaan hoidon ja diagnostiikan haasteena on silmän CMV-infektion harvinaisuus. Takaosauveiittien etiologian tuntemus parantaa näiden harvinaisten, mutta vakavien silmäsauroksien diagnostiikkaa ja ennustetta.

Avainsanat: cmv, retiniitti, sytomegalovirus, takaosauveiitti, uveiitti

## SISÄLLYSLUETTELO

SISÄLLYSLUETTELO .....	3
1. JOHDANTO.....	4
2. TUTKIMUKSEN TARKOITUS JA TUTKIMUSONGELMA .....	4
3. TUTKIMUSAINEISTO JA TUTKIMUSMENETELMÄT .....	5
4. TULOKSET .....	6
4.1. Takaosauveiittien etiologisia tekijöitä .....	6
4.1.1 Ikä ja sukupuoli .....	6
4.1.2 Maantieteellinen sijainti .....	7
4.1.3 Infektiot .....	10
4.1.4 Autoimmunologia.....	12
4.1.5 Muuta.....	12
4.2. Takaosauveiittien etiologia Pohjois-Suomessa.....	13
4.3. Sytomegalovirusinfektio silmässä .....	14
4.3.1 Etiologia .....	15
4.3.2 Taudinkulku.....	16
4.3.3 Löydökset CMV-keratouveiitissa.....	17
4.3.4 Löydökset CMV-retiniitissä .....	18
4.3.5 Hoito .....	18
4.3.6 Ennuste .....	21
4.3.7 Tulevaisuuden uudet hoitomahdollisuudet.....	22
4.4. Silmän sytomegalovirusinfektiot Pohjois-Suomessa.....	22
4.4.1 Todennäköiset CMV-infektiot.....	22
4.4.2 Mahdolliset CMV-infektiot .....	24
4.4.3 Todennäköinen EBV-infektio.....	25
5. POHDINTA .....	25
LÄHDELUETTELO .....	27

## 1. JOHDANTO

Uveitiilla tarkoitetaan silmän uvean, eli suonikalvoston, tai sen osien tulehdusta. Uveitteja jaotellaan tulehduksen anatomisen sijainnin, keston, etiologisen aiheuttajan, histopatologian ja sen perusteella, ulottuuko tulehdus molempiin vai vain toiseen silmään. (Tsirouki ym. 2018)

Tässä tutkielmassa keskitytään silmän takaosauveitteihin, joilla tarkoitetaan verkkokalvon, suonikalvon tai näiden molempien tulehdusta. Tarkemmin takaosauveiitit voidaan jaotella korioidiittin (vain suonikalvo on tulehtunut), korioretiniittiin tai retinokoroidiittiin (suoni- ja verkkokalvo tulehtuneet), retiniittiin (vain verkkokalvo tulehtunut) ja neuroretiniittiin (näköhermo ja verkkokalvon neuronit tulehtuneet). Tarkemmin korioidiitti voidaan jaotella tulehdusmuutosten laajuuden perusteella fokaaliseksi, multifokaaliseksi tai diffuusiksi. (Lee ym. 2017)

Uveittien kliininen jako etu-, keski-, takaosa- tai panuveitteihin on kuitenkin riittämätön, kun ajatellaan uveitin patogeneesiä. Veri-verkkokalvoeste on oleellisessa osassa takaosauveiteissa. Takaosauveiteissa veri-verkkokalvoesteessa on toimintahäiriö, kun taas muissa uveiteissa toimintahäiriötä ei ole. Toimiessaan normaalisti veri-verkkokalvoeste estää mahdollisesti haitallisten immuunisolujen ja infektiolähteiden pääsyn verkkokalvolle ja näköhermoon. Jos potilaan immuunipuolustuksessa on vajavuutta johtaen veri-aivoesteen säätelyn häiriöön, tulehdus voi levitä verkkokalvolle. (Forrester ym. 2018)

Sytomegalovirus (CMV) on herpesviruksiin kuuluva virus, joka aiheuttaa immuunipuolustuskykyisillä yleensä vain lievän taudin. Henkilöillä, joiden immuunipuolustuskyky on heikentynyt, sytomegalovirus aiheuttaa merkittävästi infekcioita sekä systeemisesti, että silmissä. (Rafailidis ym. 2008)

## 2. TUTKIMUKSEN TARKOITUS JA TUTKIMUSONGELMA

Silmän takaosan rakenteisiin, kuten lasiaiseen ja verkkokalvolle, ulottuvat tulehdukselliset tilat ovat suhteellisen harvinaisia ja niiden etiologiaa pohjoissuomalaisessa väestössä ei ole toistaiseksi selvitetty. Vaihtelevan etiologian ja tilan harvinaisuuden vuoksi

diagnostiikkaan liittyy useita epävarmuustekijöitä, ja osuvan hoidon viivästyessä nämä infektiot voivat aiheuttaa pysyvän näön menetyksen.

Tämän syventävän tutkielman tarkoituksena on kartoittaa, millaisia etiologisia tekijöitä uveiittien ja erityisemmin takaosauveiittien taustalta löytyy eri maista kirjallisuuskatsauksen pohjalta ja verrata tuloksia Pohjois-Suomen tilanteeseen. Tutkielman toisena tavoitteena on kuvata CMV-infektion silmälöydöksiä, taudinkulkua ja ennustetta Oulun yliopistollisen sairaalan (OYS) potilasmateriaalin ja kirjallisuuden perusteella. Tutkimustulosten perusteella on mahdollista tunnistaa erityisesti CMV:n aiheuttamat uveiitit nykyistä paremmin kliinisen kuvan perusteella.

### **3. TUTKIMUSAINEISTO JA TUTKIMUSMENETELMÄT**

Tutkimusaineistoksi valittiin Oulun yliopistollisessa sairaalassa aikavälillä 1.1.2007–31.12.2016 hoidossa olleet takaosauveiittia sairastaneet potilaat. Potilaat haettiin OYS:n potilasrekisteristä diagnoosikoodeilla H30.0–H30.9. Potilastiedot taulukoitiin ja tapaukset jaettiin diagnoosin mukaiseen luokkaan.

Tarkempaan tarkasteluun valittiin potilaat, joiden diagnoosin aiheuttajaksi oli merkitty sytomegalovirus. Näiltä potilailta kerättiin seuraavat tiedot: ikä, sukupuoli, tiedossa oleva immunovajaus, suonensisäisten huumeiden käyttö, ikä sytomegalovirusdiagnoosin aikana, ulottuvatko silmämuutokset molempiin silmiin, lääkitys, lääkityksen kesto, kontrollikäyntien lukumäärä, taudin relapsit, tulokset sytomegalovirukseen liittyvistä laboratoriotesteistä ja potilaiden muut silmäsairaudet. Seuraavat tiedot kerättiin hoidon aloitusvaiheesta erikseen molemmista silmistä: näöntarkkuus, silmänpaine, mykiön tila, etukammion solutus, lasiaisen solutus, lasiaissamentumat, verkkokalvon eri osien muutokset ja näköhermon pään turvotus. Loppuvaiheen tiedoista kerättiin molemmista silmistä erikseen näöntarkkuus, silmänpaine ja mykiön tila. Kerättävät tiedot poimittiin käsin OYS:n Esko-sairauskertomusjärjestelmästä ja kirjattiin Excel-tilukkeen. Tiedot siirrettiin Excel-tilukkeesta SPSS-tilastoanalysointiohjelmistoon, jota käytettiin tilastolliseen arviointiin sopivin osin.

Kirjallisuuskatsaukseen artikkelit etsittiin PubMed-tietokannasta. Takaosauveiittien etiologian osalta artikkeleita haettiin hakusanoin "posterior uveitis", "etiology". Sytomegalovirusinfektion osalta käytettiin hakusanoja "cytomegalovirus", "eye", "infection". Hakutulokset rajattiin koskemaan vain englanninkielisiä ihmisiin liittyviä artikkeleita. Soveltuvat artikkelit valittiin kirjallisuuskatsaukseen painottaen enintään 10 vuotta vanhoja julkaisuja.

## 4. TULOKSET

### 4.1. Takaosauveiittien etiologisia tekijöitä

Uveitteja, joiden aiheuttajaa ei tiedetä, kutsutaan idiopaattisiksi (Barisani-Asenbauer ym. 2012). Näitä on 30–60 % uveiteista. Etu- ja keskiosan idiopaattisia uveitteja esiintyy yleisemmin kuin takaosa- ja panuveitteja. (Lee ym. 2017, Tsirouki ym. 2018) Eri maiden välillä idiopaattisten takaosauveiittien osuus kaikista takaosauveiteista vaihteli 11–26 %:n välillä keskiarvon ollessa 19 %. Tarkemmat prosenttiosuudet löytyvät tutkielman takaosauveiittien etiologian maantieteellisestä osiosta kohdasta 4.1.2.

Takaosauveiittien etiologia vaihtelee suuresti eri puolella maailmaa. Ne kattavat eri tutkimusten mukaan 7–48 % kaikista uveiteista (Brydak-Godowska ym. 2018, Lee ym. 2017, Tsirouki ym. 2018, Zagora ym. 2017). Muutamissa julkaisuissa Irakista ja Japanista takaosauveiitit olivat yleisimpiä uveitteja (Chen ym. 2017). Suurin osa takaosauveiteista on infektioitaustaisia (Lee ym. 2017).

Uveitteja voidaan jaotella etiologian perusteella usealla tavalla muun muassa infektio- ja ei-infektioperäisiksi sekä autoimmuuniperäisiksi (Forrester ym. 2018). Uveiitit voivat olla useiden eri autoimmuunisairauksien ilmentymiä, seurausta infektioista ja haittavaikutuksia lääkkeitä tai toksiineista.

#### 4.1.1 Ikä ja sukupuoli

Uveitteja tavataan kaikilla ikäryhmillä, mutta 60–80 % uveiteista ilmenee 20-50-vuotiailla aikuisilla ja potilaiden keski-ikä on 30–40 vuoden välillä. Uveiitit ovat

harvinaisia alle 10-vuotiailla ja yli 70-vuotiailla. Yli 60-vuotiailla takaosauveiittien osuus on 7–21 % kaikista uveiiteista. (Tsirouki ym. 2018)

Lapsilla uveitit ovat selvästi harvinaisempia kuin aikuisilla kattaen noin 2–10 % kaikista uveiittipotilaista. Etiologialtaan lasten uveitit ovat yleisemmin ei-infektioperäisiä. Infektioperäisiä on vain 13 % kaikista lasten uveiiteista. Takaosauveiitit ovat toiseksi yleisin uveitin muoto ja vastaavat arviolta 15–50 % kaikista lasten uveiiteista. Italialaisessa väestössä 25 % lasten uveiiteista oli takaosauveiitteja. Yleisin takaosauveitin etiologia on toksoplasma ja toiseksi yleisin idiopaattinen tauti. Muita harvinaisempia infektioperäisiä takaosauveitin aiheuttajia ovat toksokariaasi, tuberkuloosi, kuppa, Lymen borrelioosi, kissanraapimatauti, diffuse unilateral subacute neuroretinitis (DUSN), vihurirokon aiheuttama retiniitti, Varicella Zoster -viruksen (VZV) aiheuttama nekrotisoiva retiniitti, herpes simplex -virus (HSV) ja CMV. (Dhoot ym. 2011, Paroli ym. 2009, Tsirouki ym. 2018)

Sukupuolten välillä ei yleensä ole eroa, vaikkakin monissa tutkimuksissa uveitit ovat hieman yleisempiä naisilla (50–55 %). (Brydak-Godowska ym. 2018, Engelhard ym. 2015, Lee ym. 2017, Tsirouki ym. 2018)

#### **4.1.2 Maantieteellinen sijainti**

Uveiittien etiologiassa on usein merkittävä ero kehittyneiden ja kehittyvien maiden välillä. Kehittyvissä maissa 30-50 % uveiiteista on etiologialtaan infektioperäisiä ja ne ilmenevät yleisimmin takaosa- tai panuveiitteina. Kehittyneissä maissa uveiittien etiologia on yleisemmin ei-infektioperäinen. (Lee ym. 2017, Tsirouki ym. 2018)

Eurooppalaisesta väestöstä tehdyissä kirjallisuuskatsauksissa vuosina 1976–2017 takaosauveiitti kattaa 21 % kaikista uveiiteista. Yleisimmät aiheuttajat olivat toksoplasma 38 %, idiopaattinen tauti 21 %, valkotäplätauti (white dot syndrome) 19 %, virukset 4 %, sarkoidoosi 4 %, tuberkuloosi 4 %, toksokariaasi 2 % ja borrelioosi 1%. (Brydak-Godowska ym. 2018)

Puolalaisessa väestössä takaosauveitteja oli 48 % kaikista uveiiteista. Merkittävimmät aiheuttajat olivat toksoplasma 36 %, valkotäplätauti 21%, idiopaattinen tauti 17 %, toksokariaasi 12 %, virukset 4 % ja sarkoidoosi 3%. (Brydak-Godowska ym. 2018)

Itävaltalaisesta väestöstä tehdyssä tutkimuksessa takaosauveitteja oli 18 % kaikista uveiiteista. Idiopaattiseksi uveitiksi luokiteltiin 22 % kaikista takaosauveiiteista. Spesifisiä aiheuttajia tunnistettiin toksoplasma 29 %, multifokaalinen korioidiitti 18 %, serpiginoosi korioidiitti 5 %, sarkoidoosi 3 %, Behcetin tauti 3 %, Vogt–Koyanagi–Harada-tauti (VKH) 2 % ja toksokariaasi 1 %. (Barisani-Asenbauer ym. 2012)

Amerikkalaisessa väestössä takaosauveittien osuus kaikista uveiiteista vaihtelee 3 – 49 prosentin välillä riippuen tutkimuksesta. Yleisimmät takaosauveittien etiologiat ovat toksoplasma 18 %, multifokaalinen korioidiitti 15 %, idiopaattinen tauti 15 %, Birdshot-korioretinopatia (BSCR) 11 %, akuutti verkkokalvonekroosi (ARN) 7 %, serpiginoosi korioidiitti 5 %, akuutti multifokaalinen pigmenttiepiteelitauti (APMPPE) 5 %, monilukuinen häipyvä valkotäplätauti (MEWDS) 5 %, sarkoidoosi 3 % ja CMV 3 %. (Engelhard ym. 2015)

Taiwanilaisessa väestössä takaosauveitteja oli 8 % kaikista uveiiteista. Takaosauveittien tapauksessa iällä tai sukupuolella ei vaikuta olevan merkittävää vaikutusta esiintyvyyteen. Takaosauveiiteissa oli kaikista uveiiteista toiseksi huonoin näöntarkkuus alkuvaiheessa (keskiarvo logMAR 0,51). Tarkemmat takaosauveitin aiheuttajat yleisyysjärjestyksessä olivat VKH 46 %, idiopaattinen tauti 11 %, MEWDS 11 %, akuutti verkkokalvonekroosi 6 %, histoplasmoosi 6 % ja CMV 6 %. Idiopaattiseksi luokiteltiin 11 % takaosauveiiteista. (Chen ym. 2017)

Filippiiniläisessä väestössä takaosauveitteja oli 20 % kaikista uveiiteista. Näistä 23 % oli akuutteja ja 78 % kroonisia. Suurin osa 73 % oli unilateraalisia. Infektio-etologia oli yleisin 70 %:n osuudella. Tarkemmalta etiologialtaan yleisimpiä olivat toksoplasma 38 %, idiopaattinen tauti 26 %, tuberkuloosi 19 %, toksokariaasi 8 %, CMV 4 % ja VKH 3 %. (Abaño ym. 2017)

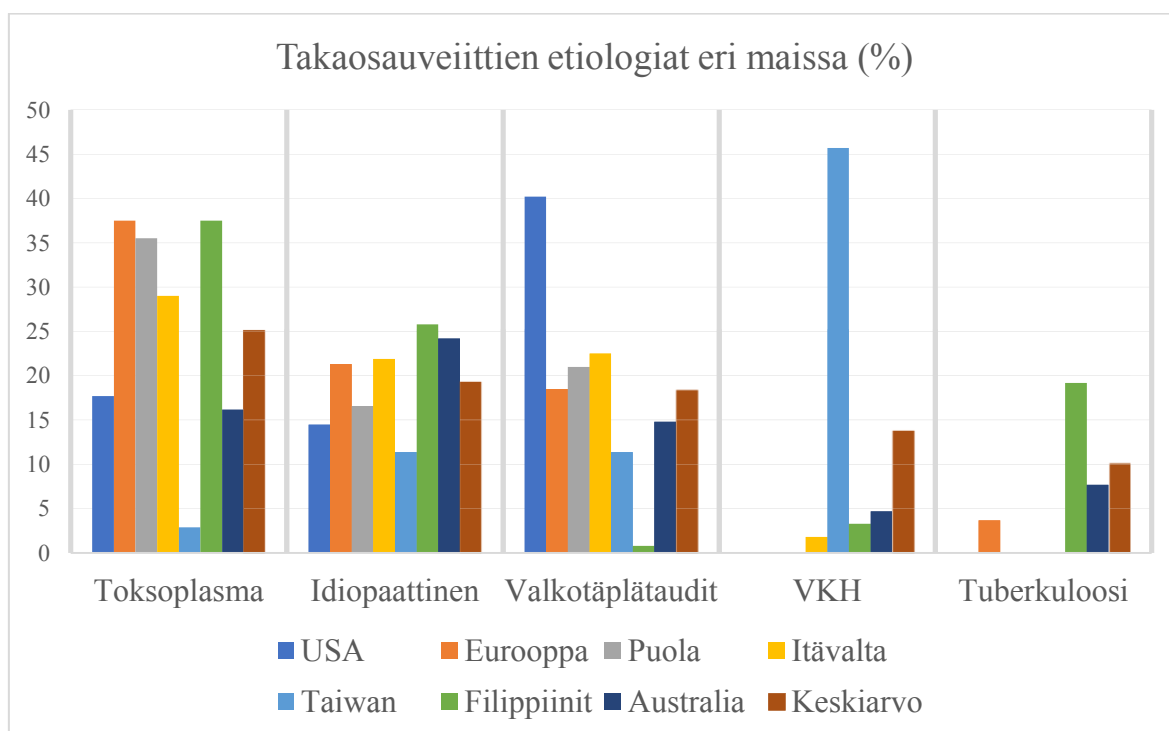
Australialaisessa väestössä takaosauveittien osuus oli 20 % kaikista uveiiteista. Näistä 39 % oli infektioperäisiä ja 61 % ei-infektioperäisiä. Idiopaattisiksi jäi 21 % kaikista



takaosauveiiteista. Yleisimmät spesifiset aiheuttajat olivat toksoplasma 16 %, multifokaalinen korioidiitti 9 %, tuberkuloosi 8 %, sarkoidoosi 5 %, Behcetin tauti 5 %, VKH 5 %, VZV 3 % ja CMV 3 %. (Zagora ym. 2017)

Toisessa Australiaa käsittelevässä tutkimuksessa idiopaattisiksi jäi 27 % takaosauveiiteista. Yleisemmin Aasiassa 14-78 % takaosauveiiteista on etiologialtaan idiopaattisia. (Tsirouki ym. 2018)

Kuviossa 1 on esitelty viisi yleistä takaosauveittien aiheuttajaa eri maissa ja näiden prosenttiosuudet kaikista maassa diagnosoiduista takaosauveiiteista. Tiedot on koostettu käyttämällä yllä esiteltyjä tutkimuksia. Keskiarvo on laskettu vain maista, joiden aineistosta löytyi vähintään yksi tapaus. Esimerkiksi tuberkuloosin keskiarvo on laskettu vain eurooppalaisen, filippiiniläisen ja australialaisen väestön perusteella.



Kuvio 1. Takaosauveittien yleisien etiologioiden prosenttiosuudet kaikista diagnosoiduista takaosauveiiteista eri maissa.

Huomion arvoista on Taiwanin tilanne, jossa VKH:ta diagnosoidaan paljon ja maailmanlaajuisesti yleisintä aiheuttajaa toksoplasmaa vain vähän sekä tuberkuloosin pieni tai olematon osuus länsimaissa.

### 4.1.3 Infektiot

Toksoplasman aiheuttama retinokoroidiitti on tutkimuksesta ja tutkittavasta väestöstä riippuen yleisin tai toiseksi yleisin takaosauveiitti. Australialaisessa väestössä 22 % ja Aasiassa 2,5-28 % takaosauveiiteista on toksoplasman aiheuttamia. Afrikassa ja Etelä-Amerikassa toksoplasma on yleisin uveitin aiheuttaja 25-90 %:n osuudella kaikista uveiiteista. Kissat ja porsaet ovat toksoplasma-parasiitin kantajia, ja on arveltu, että länsimaalaisten kissojen pitäminen lemmikkeinä sisätiloissa voisi selittää eron aasialaiseen väestöön verrattaessa. Raa'an tai huonosti kypsennetyn sianlihan syöminen voi johtaa toksoplasmainfektiin. (Tsirouki ym. 2018)

CMV:n aiheuttama retiniitti on ilmaantunut samoihin aikoihin immuunipuolustusta heikentävien virusten (HIV/AIDS) epidemioiden kanssa. Tällöin CMV:n ajateltiin aiheuttavan 31-77 % takaosauveiiteista. Kaikista AIDS-potilaista 20-25 prosentilla ajateltiin olevan CMV-retiniitti. Kuitenkin AIDS-hoidot laskivat CMV:n osuutta takaosauveiiteissa merkittävästi 1990-luvulla. (Tsirouki ym. 2018) Taiwanilaisessa väestössä 2 % kaikista uveiiteista ja 6 % takaosauveiiteista oli CMV:n aiheuttamia. CMV:n osuus oli noussut, minkä arveltiin johtuvan kohonneista HIV-infektioista. (Chen ym. 2017) Seroposiitiivinen prevalenssi maailmanlaajuisesti on 60-100 %. Primääri-infektion jälkeen CMV pysyy latenttina ja voi reaktivoitua immuunipuolustuksen heikennyttyä. Yleisimmin CMV silmässä aiheuttaa CMV-retiniitin, harvemmin esiintyy myös akuuttia verkkokalvonekroosia ja optikusneuriittia. (Lee ym. 2017)

Herpesvirukset voivat aiheuttaa takaosauveiittia useammalla erilaisella oirekuvalla. Herpesviruksista CMV on yleisin takaosauveiittien aiheuttaja, toisena Herpes simplex -virukset ja Varicella zoster -virus. (Lee ym. 2017)

Herpes simplex -virusten (HSV-1 ja -2) aiheuttaman takaosauveitin oirekuva voi vaihdella. Tyypillisin oirekuva on akuutti verkkokalvonekroosi tai ei-nekrotisoiva herpesretiniitti (NNHR). HSV on toiseksi yleisin takaosauveitin aiheuttaja herpesviruksista. Lapsilla ja nuorilla potilailla HSV-retiniitti on useimmiten HSV-2:n aiheuttama, kun taas vanhemmilla potilailla HSV-1 on yleisempi muoto. (Lee ym. 2017)

Varicella zoster -virus aiheuttaa yleensä akuutin verkkokalvonekroosin, ei-nekrotisoivan herpesretiniitin tai etenevän ulomman verkkokalvon nekroosin (PORN). VZV on yleisempi iäkkäämmillä potilailla. (Lee ym. 2017)

Ebstein-Barr viruksen (EBV) aiheuttama takaosauveiitti ilmenee yleisimmin korioretiniittinä. Se voi ilmetä kaikenikäisillä, ja yleensä silmäinfektiota edeltää aiempi EBV-infektio. (Lee ym. 2017)

Muita harvinaisempia viruksia, jotka voivat aiheuttaa takaosauveiitteja ovat HIV, tuhkarokkovirus, rubellavirus, Coxsackie B -virus ja Ebola. (Lee ym. 2017)

Influenssa A (H1N1) -virusinfektioon ja myös influenssarokottamiseen liittyviä silmälöydöksiä on raportoitu viime vuosina (Khairallah ym. 2013, Lee ym. 2017).

Kupan eli *Treponema pallidum* -bakteerin tiedetään olevan harvinainen takaosauveiittien aiheuttaja. Pohjois-Amerikkalaisessa väestössä 0,32 % kaikista uveiiteista oli kupan aiheuttamia takaosauveiitteja. Kaikki tutkimuksen potilaat olivat miehiä, jotka olivat harrastaneet miesten välistä seksiä. Taudilla oli vahva yhteys HIV-infektioon, ja 83 %:lla potilaista oli HIV. (Li ym. 2011)

Tularemia eli *Francisella tularensis* -bakteeri voi myös aiheuttaa takaosauveiitteja. Kirjallisuudessa löytyi yksi potilastapausraportti ranskalaisesta metsästäjästä, jolla todettiin tulareman aiheuttama takaosauveiitti. (Terrada ym. 2016)

Niveljalkaisten välittämiä zoonoosi-tauteja on noussut esille uusina takaosauveiittien aiheuttajina. Näitä ovat virusinfektiot West Nile virus (WNV) -infektio, Rift Valley fever (RVF), Dengue-kuume (DF), Chikungunya-virus. Lisäksi on bakteeriperäisiä riketsiooseja. Suurin osa näistä välittyy pääasiassa tautia kantavan hyttysen pistosta ihmiseen. Riketsioosit ovat bakteeritauteja, jotka välittyvät ihmiseen niveljalkaisten, kuten punkkien, puremasta. (Khairallah ym. 2013)

Muita tekijöitä takaosauveiittien taustalla erityisesti kehittyvissä maissa ovat CMV, sarkoidoosi, Birdshot-korioretinopatia, toksokariaasi ja akuutti verkkokalvonekroosi (Tsirouki ym. 2018). Serpiginooosi korioretinopatia on yleisin takaosauveitin aiheuttaja erityisesti Intiassa (Tsirouki ym. 2018).

#### **4.1.4 Autoimmunologia**

Birdshot-korioretinopatia (BSCR) on harvinainen tiettävästi autoimmuuniperäinen takaosauveiitin muoto pääasiassa kehittyneissä maissa ja erityisesti Pohjois-Euroopassa kaukasialaisessa väestössä. Perimmäinen taudin syy on vielä epäselvä. Tyypillisesti sitä sairastavat keski-ikäiset tai vanhemmat. HLA-A29-leukosyyttiantigeeni on vahva riskitekijä lisäten riskiä Birdshot-korioretinopatiaan 50-224 kertaiseksi. Käytännössä lähes kaikilla (yli 95 %) potilaista on tämä tietty leukosyyttiantigeeni. HLA-A29 on itsessään varsin yleinen leukosyyttiantigeeni 7-9 % yleisyydellä eurooppalaisessa väestössä. (Kuiper ym. 2015, Minos ym. 2016, Tsirouki ym. 2018)

Behcetin-tauti on krooninen relapsoiva systeeminen vaskuliitti, joka muistuttaa autoinflammatorista sairautta ja siinä tavataan etu- sekä takaosauveitteja (Chen ym. 2017, Forrester ym. 2018).

Sarkoidoosiin liittyvä takaosauveiitti kattaa 1-13 % uveiteista länsimaissa. Aasiassa tätä ei tavata ollenkaan. (Tsirouki ym. 2018) Kuitenkin ainakin Australiassa sarkoidoosi aiheuttaa merkittävän osan takaosauveitteista (Zagora ym. 2017).

#### **4.1.5 Muuta**

Merkittävin riskitekijä virusperäisille takaosauveiteille on heikentynyt immuunipuolustus, erityisesti HIV-infektio ja AIDS. Kuitenkin virusperäisiä takaosauveitteja esiintyy myös henkilöillä, joilla immuunipuolustus on kunnossa. (Lee ym. 2017)

Viime vuosina virusperäisiä retiniittejä on ilmaantunut silmänsisäisten injektiohoitojen seurauksena. Erityisesti kortikosteroidi-injektoiden jälkeen on kehittynyt sytomegaloviruksen, Herpes simplex -viruksen ja Varicella zoster -viruksen aiheuttamia retiniittejä. (Lee ym. 2017)

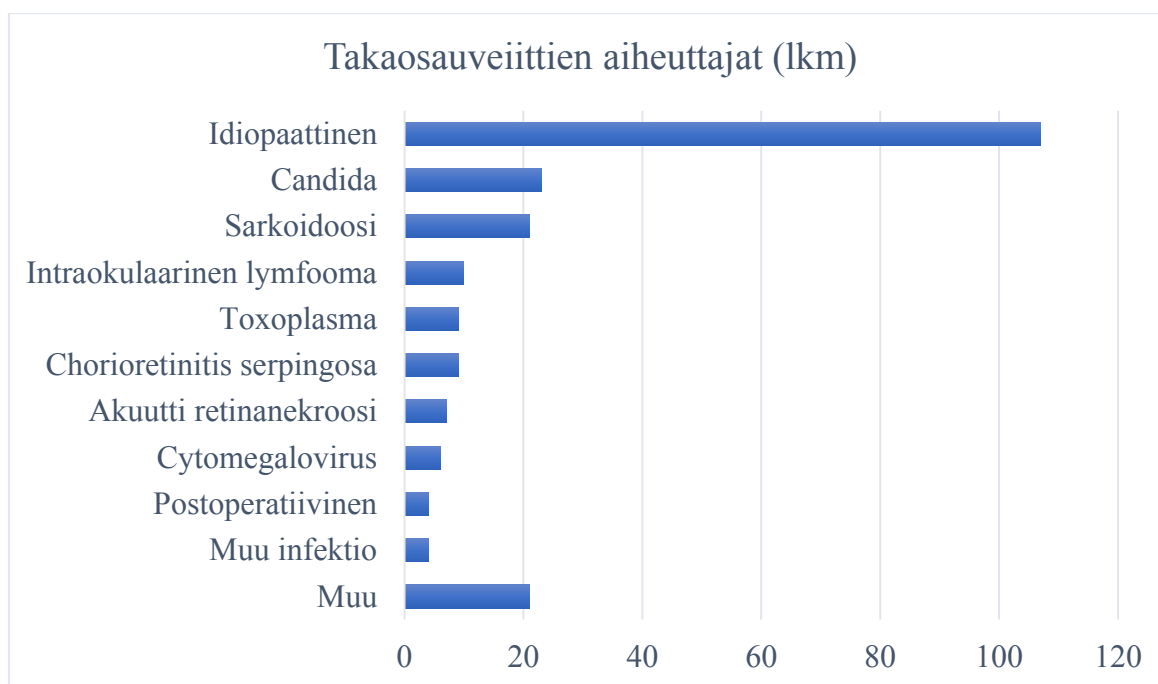
Genettisistä tekijöistä viat autoimmuunijärjestelmän säätelygeenissä (AIRE) tiedetään voivan aiheuttaa autoimmuunitaustaista takaosauveittia. (Forrester ym. 2018)

#### 4.2. Takaosauveittien etiologia Pohjois-Suomessa

Oulun yliopistollisessa sairaalassa on viimeisen kymmenen vuoden aikana hoidettu yhteensä 221 takaosauveittipotilasta. Taulukossa 1 ja kuviossa 2 on esitelty tarkemmin takaosauveittien etiologiset tekijät potilastietoihin merkityn diagnoosin aiheuttajan perusteella.

Taulukko 1. Oulun yliopistollisen sairaalassa hoidettujen takaosauveittien aiheuttajat taulukoituna.

Takaosauveittien aiheuttajat		
Aiheuttaja	lukumäärä	%
Idiopaattinen	107	48
Candida	23	10
Sarkoidoosi	21	10
Intraokulaarinen lymfooma	10	5
Chorioretinitis serpingosa	9	4
Toxoplasma	9	4
Akuutti retinaneekroosi	7	3
Cytomegalovirus	6	3
Postoperatiivinen	4	2
Muu infektio	4	2
Muu	21	10
Yhteensä	221	100,0



Kuvio 2. Oulun yliopistollisen sairaalassa hoidettujen takaosauveiittien aiheuttajat kuvaajassa esitettyinä.

Vertailtaessa OYS:n takaosauveiittipotilaiden etiologisia tekijöitä aikaisempiin julkaisuihin, voidaan tuloksissa havaita useita eroavaisuuksia. Suurin osa takaosauveiiteista on idiopaattisia (49 %). Muualla maailmassa idiopaattisten osuus vaihtelee 11 – 26 %:n välillä. Toksoplasman aiheutti OYS:n aineistossa vain 4 % takaosauveiiteista, kun sen osuus muualla maailmassa on 3 – 38 %. Kandidan (10 %) ja sarkoidoosin (10 %) osuus OYS:n aineistossa on jonkin verran korkeampi verrattuna muihin maihin, joissa sen osuus on 3-5 %. Silmänsisäisen lymfooman osuus OYS:n aineistossa, 5 %, on suurempi kuin muualla maailmassa, jossa sen osuus takaosauveitin aiheuttajana on 1-3 %.

#### 4.3. Sytomegalovirusinfektio silmässä

CMV on herpesviruksiin kuuluva virus yhdessä herpes simplex ja varicella zoster -virusten kanssa. CMV-infektio voi olla immuunipuolustuskykyisillä henkilöillä on lähes oireeton, mutta heilläkin silmälöydöksiä on havaittu (Pathanapitoun ym. 2013, Rafailidis ym. 2008). CMV-infektio silmässä on varsin harvinainen, sillä CMV:n yleisimmät infektiotokukset ovat ruuansulatuskanava, keskushermosto ja verta tuottavat elimet. Yleensä sytomegalovirusinfektio immuunipuolustuskykyisillä ilmenee yleisoireisena virustautina, jota ei tarkemmin selvitetä. Myös mononukleosin kaltaista taudinkuvaa ilmenee.

Immuunipuolustuskykyisillä tauti on yleensä itsestään rajoittuva ja paranee ilman hoitoa. (Rafailidis ym. 2008)

Jäljempänä kirjoitelmassa keskitytään CMV-infektioon silmässä.

#### **4.3.1 Etiologia**

CMV:n seroprevalenssi väestössä vaihtelee riippuen muun muassa maantieteellisestä sijainnista, iästä, sosioekonomisesta asemasta. Yleisiä arvioita seroprevalenssista on esitetty: noin 50 % USA:ssa ja jopa 100 % kehittyvissä maissa. (Joye & Gonzales 2018) Globaalisti arvioituna seroprevalenssi vaihtelee noin 60 – 100 % välillä (Rafailidis ym. 2008).

Nähtävästi immuunipuolustuskykyisillä henkilöillä suuressa osassa kroonisista ja toistuvista silmänsisäisistä tulehduksista CMV-infektioilla on merkittävä osuus. Jopa noin kolmasosassa hypertensiivisistä etuosauveiteista CMV:lla voisi olla merkittävä osuus. Myös useissa aiemmin idiopaattisina pidetyissä sairauksissa on osoitettu yhteys CMV-infektioon. Tällaisia ovat ainakin Posner-Schlossman syndrooma (PSS) ja Fuchs uveiitti (FUS). (Joye & Gonzales 2018)

Sytomegalovirus on yleinen takaosauveiittien aiheuttaja henkilöillä, joiden immuunipuolustus on heikentynyt. Sytomegaloviruksen aiheuttama retiniitti on yleisin potilailla, joiden CD4-solutaso on matala, alle 50 solua/mm<sup>3</sup> (Ghani ym. 2017, Pathanapitoun ym. 2013). Tällainen tilanne on usein HIV-potilailla tai immuunipuolustusta heikentävää lääkitystä käyttävillä potilailla. CMV-retiniittiä on ilmennyt myös silmänsisäisten injektoiden jälkeen ja potilailla ilman immuunipuolustuksen vajavuutta, mutta tämä on harvinaista. (Pathanapitoun ym. 2013) Immuunipuolustuskykyisillä henkilöillä CMV-infektio silmässä voi aiheuttaa keratouveiittia, joka kattaa sarveiskalvon endoteelin tulehduksen ja etuosauveitin (Joye & Gonzales 2018).

Sytomegalovirusinfektio kohdistuu useammin verkkokalvolle henkilöillä, joiden immuunipuolustus on vajavainen. Immuunipuolustuskykyisillä infektio ilmenee verkkokalvon lisäksi suonikalvon etuosissa. Eron voisi selittää sillä, että

immuunipuolustuskykyisillä immuunipuolustusjärjestelmä toimii tehokkaammin. (Rafailidis ym. 2008)

Thaimaalaisessa tutkimuksessa, joissa käsiteltiin CMV-retiniittejä potilailla ilman HIV-infektiota, 61 % potilaista käytti immuunipuolustusta heikentävää lääkitystä. Vain 22 % potilaista oli käytössä CD4-tasot, ja ne vaihtelivat välillä 181 – 427 solua/ $\mu$ l. Löydöksinä 59 % silmistä oli paikallisia verenvuotoja verkkokalvolla, 32 % perifeerinen verkkokalvonekroosi ja 9 % ei ollut paikallisia verkkokalvomutoksia. Verkkokalvon vaskuliitti oli 73 % silmistä, ja suurin osa, 81 %, näistä kohdistui vain valtimoihin. Kaikissa tutkituista silmissä oli vitriitti. Hoidollisesti systeemisellä tai intraokulaarisella gansikloviirilla oli myönteinen vaikutus tulehduksellisiin merkkeihin ja silmälöydökset inaktivoituivat 6-8 viikossa. CMV-retiniitin löydökset mukailivat samoja löydöksiä kuin HIV-potilailla. (Pathanapitoon ym. 2013)

CMV-keratouveiitti vaikuttaisi olevan yleisempi aasialaisessa väestössä tuntemattomasta syystä, ja suurin osa julkaistuista tutkimuksista ovat aasialaisia. Tutkimusten potilaista suurin osa on yleensä miehiä jopa 80,2 % osuudella. CMV-keratouveiittien riski vaikuttaisi kasvavan iän mukana. (Joye & Gonzales 2018)

#### **4.3.2 Taudinkulku**

CMV-keratouveiitin taudinkulkua ei ole täysin selvitetty. Herpesviruksilla on latentssiaika primääri-infektion jälkeen. CMV voisi tässä vaiheessa lisätä virusmäärää replikoitumalla silmän sisällä, ja virusmäärän kohotessa tarpeeksi suureksi, puhkaista infektiota. Tätä olettamusta tukisi se, että silmän CMV-infektio ilmaantuu immuunipuolustusta heikentävien hoitojen tai tilojen jälkeen. (Joye & Gonzales 2018)

CMV voi muuttaa silmän sisäistä viestintäjärjestelmää, mikä aiheuttaa muutoksia trabekkeleihin ja sädekehään. CMV voi myös vältellä immuunipuolustusta ja mahdollisesti invasoida endoteelisoluja tällä mekanismilla. (Joye & Gonzales 2018)

Taudinkulusta on kaksi yleisintä muotoa, akuutti ja relapsoiva tai krooninen hypertensiivinen muoto. Yleisiä oireita molemmissa muodoissa ovat näön hämärtyminen ja silmien punoitus. (Rafailidis ym. 2008)



Akuutissa ja relapsoivassa muodossa oireet alkavat yleensä 30-60 vuotiailla akuuttina unilateraalisenä näön hämärtyminenä ja mahdollisena päänsärkynä. Löydöksinä on korneaalista ödeemaa, keraattisia presipitaatteja ja  $\frac{1}{2}$ -1+ solutus etukammiossa. Silmänsisäinen paine on kohonnut kohtauksittain ja normalisoituu kohtauksien välissä. Tämä akuutti muoto rauhoittuu useimmiten itsestään, mutta ilmenee uudestaan useasti. Pitkän ajan kuluessa tulehdusmuutoksista kasaantuvat ja kehittyvät sekundaarinen glaukooma. (Ghani ym. 2017, Joye & Gonzales 2018)

Toinen muoto on krooninen hypertensiivinen muoto, joka ilmenee yleensä 50-80 vuotiailla. Kroonisessa muodossa todetaan oireeton matala-asteinen tulehdus ja kroonisesti kohonnut silmänpaine. Tyypillisiä löydöksiä ovat nodulaariset muutokset endoteelillä, presipitaatit, diffuusi värikalvon strooman atrofia, värikalvon nodulukset ja värikalvon heterokromia. Tauti yleensä jatkuu ja etenee ilman antiviraalista lääkitystä, mutta joissain tapauksissa tauti on inaktivoitunut itsestään. (Joye & Gonzales 2018)

#### **4.3.3 Löydökset CMV-keratouveiitissa**

Silmän etuosaa affisioivassa CMV-keratouveiitissa sarveiskalvon presipitaatit ovat tärkeä löydös. Ne mahdollistavat etiologian tunnistamisen, sillä virusperäisissä keratouveiiteissa presipitaatteja voi olla sarveiskalvon yläosassa. Myös presipitaattien muoto voi auttaa erottamaan CMV:n muista viruksista tai ei-infektioosista tapauksista. CMV:ssä presipitaatit on kuvattu kolikonmuotoisiksi, joissa reunat ja keskusta erottuu promnentteina. Tällä löydöksellä on positiivinen ennustearvo yli 90 % viitaten sytomegalovirukseen. (Joye & Gonzales 2018)

Värikalvon löydöksistä CMV-keratouveiitti aiheuttaa diffuusia värikalvon etuosan strooman atrofiaa. Muut virukset aiheuttavat tyypillisimmin sektorimaista ja diffuusia valaistuseroa (transillumination defects). Myös iriksen nodulukset viittaavat useimmin CMV-infektioon kuin muihin viruksiin. (Joye & Gonzales 2018)

CMV-keratouveiitti aiheuttaa lähes aina vaurioita korneaaliseen ja trabekulaariseen endoteeliin. Merkkejä tästä voi olla kohonnut silmänsisäinen paine, korneaalinen ödeema ja pienentynyt endoteelisolujen tiheys. CMV-infektion tyyppioireita ovat nodulaariset muutokset endoteelillä, presipitaatit, diffuusi iriksen strooman atrofia, iriksen nodulukset ja

iriksen heterokromia. Nämä ovat tyypillisimmin CMV:n aiheuttamia, mutta taustalla voivat olla myös muut virukset. (Joye & Gonzales 2018)

CMV-keratouveiitin etukammion reaktio on yleensä minimaalinen. Kohonneen silmänsisäisen paineen lisäksi löydöksenä voi olla uusia sarveiskalvon presipitaatteja tai etukammiosolutusta vaihdellen  $\frac{1}{2}+$  -  $2+$  asteikolla. (Joye & Gonzales 2018)

#### **4.3.4 Löydökset CMV-retiniitissä**

HIV-positiivisilla potilailla CMV-retiniitin tyypillisiä klinisiä löydöksiä ovat vaihteleva-asteinen nekrotisoiva retiniitti, verenvuotoa ja granulaarisen retiniitin kuva. Tulehdukselliset merkit ovat monesti vähäisiä HIV-potilailla. (Pathanapitoun ym. 2013)

Potilailla, joilla on silmän CMV infektiota ilman HIV-infektiota, löydökset ovat selvästi moninaisempia: verkkokalvon arterioiden tulehdus, silmän sisäinen tulehdus ja vaihtelevat muutokset verkkokalvolla paikallisista muutoksista levinneeseen verkkokalvonekroosiin. (Pathanapitoun ym. 2013) Tyypillisiä löydöksiä ovat hemorragiset ja granulaariset verkkokalvomutokset, vitriitti, etukammion tulehdus, arterioihin painottuva vaskuliitti verkkokalvolla, johon liittyy vaihtelevan asteinen perfuusiohäiriö lievästä häiriöstä jopa nekroosiin. (Joye & Gonzales 2018)

Verkkokalvon verisuonilla voi olla merkittävä rooli CMV-retiniitin kehityksessä. On ehdotettu, että CMV-infektio alkaa verkkokalvon verisuonten endoteelissa. Retiniittitapauksia on raportoitu HIV-infektion aiheuttaman vaskulopatian jälkeen, mutta vaskulopatian merkitys CMV-infektion kehittymiselle on kiistanalaista. (Pathanapitoun ym. 2013)

#### **4.3.5 Hoito**

Optimaalista hoitoa silmän CMV-infektiossa ei tiedetä. Useita antiviraalisia- ja steroidilääkkeitä käytetään. (Joye & Gonzales 2018) Hoidon tarkoituksena on säilyttää potilaiden näkökyky ja estää CMV-infektion leviäminen (Huynh ym. 2011). Immuunipuolustuskykyisillä yleisissä silmän ulkopuolisissa CMV-infektioissa ei välttämättä tarvita hoitoa, mutta silmäinfektioissa hoito on aina tarpeellinen (Tan 2014).

Antiviraalisista lääkkeistä asikloviiri ja valasikloviiri tehoavat huonosti sytomegalovirukseen. Gansikloviiri ja valgansikloviiri toimivat sytomegalovirukseen inhiboimalla sen DNA-polymeraasia. CMV-keratouveiitin tapauksessa annostelumuodon valinnasta paikallisesta silmän pinnallisesta annostelusta verrattuna systeemiseen suun kautta annosteluun ei ole yksimielisyyttä. (Joye & Gonzales 2018) Topikaalinen annostus voi toimia riittävästi keratouveiitin ja silmän etuosan infektion kanssa. Vain noin 5 % topikaalisesti annostellusta lääkkeestä pääsee silmän etukammioon ja tätäkin vähemmän silmän takaosiin. Systeemisesti annosteltuna noin 2 % lääkannoksesta pääsee veriretinaeseen läpi silmään. Siten niiden soveltuvuus retiniitin hoitoon ei ole optimaalinen, mutta systeemistä annostelua kuitenkin käytetään. Lääkkeen annostelu lasiaistilaan injektion tai implantin avulla on optimaalisin hoitokeino, sillä siten silmän takaosaan saadaan suurimmat pitoisuudet lääkainetta (Nayak & Misra 2018)

Yleensä sytomegaloviruksen hoito jakautuu kahteen osaan: hoidon aloitusvaiheeseen ja ylläpitovaiheeseen. Aloitusvaiheessa lääkettä annetaan, kunnes tulehduksen oireet häviävät, tai 2-3 viikkoa. (Huynh ym. 2011, Joye & Gonzales 2018) Aloitusannoksena on suurin suositusten mukainen annos munuaistoiminta huomioiden (Tan 2014). Tämän jälkeen siirrytään ylläpitovaiheeseen, jossa lääkannosta pienennetään ja oireiden uudelleenilmaantumista seurataan tarkasti. Matalampaa ehkäisyannosta viruslääkkeestä on aiheellista jatkaa viruksen uudelleenaktivoitumisen vuoksi. Koko loppuelämän kestävä ehkäisylääkitys on usein tarpeen, jos potilaan CD4-solutaso on alle 100 solua/mm<sup>3</sup>. Vaikeimmissa tapauksissa endoteliaplastiaa tai keratoplastiaa voidaan harkita. (Huynh ym. 2011, Joye & Gonzales 2018) Ylläpito-hoidon voi lopettaa kun potilaan CD4-solutasot ovat olleet yli 100 solua/mm<sup>3</sup> useamman kuukauden ajan ja verkkokalvon muutokset ovat stabiilissa tilassa, eivätkä etene (Tan 2014).

Antiviraalisena lääkityksenä on yleisesti käytössä gansikloviiri ja valgansikloviiri. Yhdysvalloissa CMV-keratouveiittia hoidetaan suun kautta annosteltavalla valgansikloviiri-annoksella 900 mg kahdesti päivässä ja ehkäisyyn 450 mg kahdesti päivässä. Aasiassa on yleisesti käytössä topikaalinen gansikloviiri 0,5 – 2 % vahvuudella kuusi kertaa päivässä hoitoannoksella ja ehkäisyyn kolme kertaa päivässä. Tällä vahvuudella ja annostuksella hoito on osoittautunut riittävän tehokkaaksi ja edulliseksi. Matalampaa konsentraatiota (jopa 0,15 %) käyttävissä tutkimuksissa gansikloviirin teho on ollut vajavainen. (Joye & Gonzales 2018)

Gansikloviirin tai valgansikloviirin sijasta voidaan joskus käyttää sidofoviiria. Sidofoviirin toimintamekanismi on pitkälti samanlainen. Sidofoviirin puoliintumisaika on kuitenkin pitkä mahdollistaen annostelun kerran viikossa aloitusvaiheessa ja kerran kahdessa viikossa ylläpitovaiheessa. Sidofoviirin käyttö on myös hyödyllistä potilailla, joilla hoito gansikloviirilla tai foskarneetilla on epäonnistunut. (Huynh ym. 2011)

CMV-keratouveihteissa silmänpainetta alentava lääkitys on tarpeellinen akuuttien kohtausten aikana ja siitä voi olla myös apua alentamaan silmänpainetta kroonisessa muodossa (Joye & Gonzales 2018).

CMV-retiniitti vaatii yleensä suonensisäistä gansikloviiri-hoitoa sairaalassa. Tämän lisäksi voidaan käyttää silmänsisäistä gansikloviiri-injektiota tai vaikeimmissa tapauksissa foskarneettia. (Joye & Gonzales 2018) Foskarneetin käyttö vaikuttaisi olevan yhtä tehokasta verrattuna gansikloviiriin, mutta erityisesti AIDS-potilailla foskarneiitti parantaa potilaiden ennustetta erityisesti alkuvaiheessa käytettynä. Foskarneetti annostellaan suonensisäisesti aloitusvaiheessa annoksella 90 mg/kg kahdesti päivässä ja ylläpitovaiheessa annoksella 90 mg/kg kerran päivässä. (Huynh ym. 2011) Foskarneettia voidaan käyttää myös tilanteissa, joissa CMV on resistentti gansikloviirille, joskin näyttö tämän tehokkuudesta on jossain määrin ristiriitaista. Kirjallisuudessa on raportoitu myös reumalääke leflunomidin käyttöä onnistuneesti lääkeresistentin CMV-retiniitin hoitoon. Leflunomidi on immunosuppressantti, jolla vaikuttaa olevan myös virusten rakentamista inhiboiva vaikutus (Tan 2014).

Gansikloviiri ja valgansikloviiri annostellaan yleensä suonensisäisesti paremman imeytymisen vuoksi. Gansikloviiria voidaan kuitenkin käyttää suun kautta ylläpitovaiheessa. Valgansikloviirin teho suun kautta otettuna on huomattavasti parempi kuin gansikloviirilla ja sitä voidaankin käyttää sekä aloitus, että ylläpitovaiheessa suun kautta otettuna. (Huynh ym. 2011) Vahvaa näyttöä jommankumman lääkkeen paremmasta tehosta ei ole. Valgansikloviiri suun kautta ei ole ainakaan huonompi kuin gansikloviiri suonensisäisesti annosteltuna. (Tan 2014)

Silmänsisäisen injektion etuna on se, että sillä vältetään lääkkeiden systeemiset haittavaikutukset erityisesti luuytimeen ja munuaisiin. Lääkeaineina voidaan käyttää gansikloviiria, foskarneettia ja sidofoviiria. Uudempia pelkästään silmänsisäisinä

injektiona käytettäviä lääkkeitä ovat mm. fomivirseeni, jonka annostelu tapahtuu 2-4 viikon välein. (Huynh ym. 2011) Silmänsisäisten hoitojen haittapuolena on kuitenkin se, etteivät ne hoida sytomegaloviruksen leviämistä toiseen silmään tai muihin elimiin. Viruksen leviäminen muihin elimiin erityisesti elinsiirtopotilailla ei ole harvinaista. (Tan 2014)

Silmänsisäisenä hoitona voidaan käyttää myös silmän sisälle kirurgisesti asetettavaa implanttia, joka vapauttaa kontrolloidusti lääkeainetta lasiaistilaan. Gansikloviiri-implantti toimii tehokkaammin hidastaen taudinkulkua verrattuna suonensisäiseen gansikloviirihoitoon. Kuitenkin systeemisellä suonensisäisellä hoidolla CMV:n silmänulkoisia manifestaatioita ilmenee vähemmän kuin implantilla hoidetuilla potilailla. (Huynh ym. 2011)

Silmän lasiaistilaan kohdistuvissa injektioissa ja implanteissa on myös komplikaatoriskejä. Endoftalmiittiriskin, verkkokalvon irtauman, glaukooman ja verkkokalvon vaurioiden on havaittu lisääntyvän injektoiden ja implanttien seurauksena. Tästä huolimatta lääkeaineen annostelussa lasiaistilaan hyötyjä pidetään suurempina kuin haittoja. (Nayak & Misra 2018)

#### **4.3.6 Ennuste**

Hoitamattomana CMV-infektio voi johtaa verkkokalvon vähittäiseen tuhoutumiseen ja siten pysyvään näön menetykseen (Huynh ym. 2011).

CMV-keratouveiitin varhainen tunnistaminen ja hoito on tärkeää, jotta vältetään pitkäaikaiset komplikaatiot. Toistuvasti aktivoituva infektio johtaa vähentyneeseen endoteelisolujen tiheyteen. Vaurioiden laajuus suurenee virusmäärän lisääntyessä. Trabekulaarirakenteiden vaurio ja kroonisesti kohonnut silmänsisäinen paine voivat aiheuttaa sekundaariglaukooman. Kroonisesti hypertensiivisessä tilanteessa painetta alentavasta lääkityksestä huolimatta glaukoomaperäinen neuropatia on yleistä kehittyen 36 %:lle potilaista ja glaukomaleikkaukseen päätyy 13–60 % silmistä. (Joye & Gonzales 2018) Komplikaatioiden kehittymisen taustalla on usein vuosia kestänyt matala-asteinen tulehdus, joka on alkanut ennen spesifistä sytomegalovirusinfektion diagnosointia ja hoidon aloittamista (Rafailidis ym. 2008).

#### **4.3.7 Tulevaisuuden uudet hoitomahdollisuudet**

Immuunipuolustus on avainasemassa CMV-infektion torjunnassa. Kirjallisuudessa on raportteja, joissa immuunipuolustus sytomegalovirusta vastaan on palautettu siirtämällä potilaalle CMV-spesifisiä T-leukosyyttejä onnistuneesti. (Tan 2014)

Lääkkeen pääseminen kohdekudokseen on olennaista CMV-retiniitin hoidossa. Uusia vähemmän invasiivisia hoitomuotoja kehitellään jatkuvasti. Niillä olisi mahdollista saada riittävä pitoisuus lääkeainetta myös silmän takaosaan ilman silmänsisäisiä injektioita tai implantteja. Kehitteillä ja pienessä määrin jo käytössä on topikaalisesti annosteltavia silmätippoja, jotka pystyvät pääsemään silmän takaosiin suoni- ja verkkokalvolle. (Nayak & Misra 2018)

Mikään nykyisistä lääkkeenantomenetelmistä ei pysty kohdistamaan lääkevaikutusta suoraan silmän verkkokalvolle tai suonikalvolle, vaan lääkeaine annostellaan injektiona tai implanttina lasiaistilaan. Optimaalisessa tilanteessa lääkeaine pystyttäisiin kohdistamaan suoraan kohdekudokseen eli verkkokalvolle. (Nayak & Misra 2018)

#### **4.4. Silmän sytomegalovirusinfektiot Pohjois-Suomessa**

Oulun yliopistollisen sairaassa on hoidettu viimeisen kymmenen vuoden aikana 6 potilasta, joilla on tilastoitu sytomegaloviruksen aiheuttama takaosauveiitti. Kahdella potilaalla CMV- infektiota ei voitu tyypillisestä kliinisestä taudinkuvasta huolimatta varmuudella osoittaa, sillä nukleiinihapon määrittämisessä ei löytynyt viruksen osia. Yhdellä potilaalla oli todennäköisesti EBV-infektio, jonka taustalla oli aiemmin sairastettu CMV-infektio. Kahden potilaan hoitosuhde siirtyi toiseen sairaalaan, eikä potilastietoja alkukäynnin jälkeen ollut saatavilla.

Tulokset on jaoteltu potilasryhmittäin todennäköisiin CMV-infektioihin, mahdollisiin CMV-infektioihin ja todennäköiseen EBV-tapaukseen.

##### **4.4.1 Todennäköiset CMV-infektiot**

Kolmella potilaalla oli todennäköinen CMV-retiniitti; näistä kahdesta oli saatavilla kaikki ajantasaiset potilastiedot. Yhdestä potilaasta oli saatavilla tietoa vain ensimmäisen käynnin

osalta. Potilaiden iät vaihtelivat 52-80 vuoden välillä ja heistä kaksi oli naisia. Kahdella potilaalla oli tiedossa oleva immuunivajaus, neutropenia ja toisella heistä oli lisäksi perinnöllinen immuunijärjestelmän häiriö. Kukaan potilaista ei käyttänyt suonensisäisiä huumeita. Yhden potilaan silmämuutokset olivat bilateraaleja ja kahden unilateraaleja. Aineistossa on siis yhteensä 4 sairasta silmää, joista yhdestä ei ole saatavilla seurantatietoja. Alkuvaiheen visukset sairaissa silmissä vaihtelivat 0,3 – 0,5 välillä Snellenin E-aululla tutkittuna. Hoidon jälkeen seurannan lopussa kahden silmän visukset olivat parantuneet välille 0,4 – 0,8. Silmänpaineet olivat alkuvaiheessa normaalin rajoissa 14-17 mmHg ja loppuvaiheessa yhdessä silmässä silmänpaine oli selvästi koholla 46 mmHg. Tarkemmat visukset ja silmänpaineet on esitelty taulukossa 2.

Taulukko 2. Potilaiden näöntarkkuus ja silmänpaine alku- ja loppuvaiheessa.

Potilas	Visus		Silmänpaine (mmHg)	
	Alkuvaiheessa	Loppuvaiheessa	Alkuvaiheessa	Loppuvaiheessa
1	0,3	0,8	17	15
2	0,3; 0,5	0,4; 0,6	14; 13	13; 46
3	0,5	-	16	-

Kliinisistä löydöksistä yhdessä silmässä mykiö oli alkuvaiheessa kirkas, kahdessa oli kaihta ja vain yhdessä presipitaatteja. Loppuvaiheessa kahdessa silmässä mykiöt olivat kirkkaita ja yhdessä oli presipitaatteja. Alkuvaiheessa etukammiossa oli soluja kahdessa silmässä, lasiaissolutusta tai samentumia todettiin kolmessa silmässä. Kaikissa silmissä oli muutoksia verkkokalvolla jo alkuvaiheessa ja kahdessa silmässä muutoksia oli myös makulan alueella. Perifeeristä tulehdusta oli yhdessä silmässä. Kaikkien silmien papillat olivat fysiologisia. Kaikilla kolmella potilaalla todettiin sytomegaloviruksen nukleiinihappoja laboratoriokokeissa. Kahdella esiintyi G-tyypin CMV-vasta-aineita ja yhdellä myös M-tyypin vasta-aineita.

Molemmilla potilailla, joiden seurantatiedot olivat saatavilla, oli useampia muitakin silmäsairauksia kuten kaihi, diabeettinen retinopatia, lasiaisverenvuoto, kystinen makulaturvotus ja retina-atrofia. Potilaalla, jonka seurantatietoja ei ollut saatavissa, ei ollut tiettävästi muita silmäsairauksia.

Hoidoksi kaikki potilaat saivat kortisonia. Antiviraalisia lääkkeitä sai kaksi potilasta, joista yksi asikloviiria ja toinen gansikloviiria ja valgansikloviiria. Lisäksi potilaille käytettiin skopolaminia, tropikamidia ja makulaturvotukseen nepafenaakkia. Lääkityksen kestot olivat 13 ja 43 viikkoa. Lääkityksen kestoa pidensi 43 viikon mittaisen lääkehoidon potilaalla relapsit ja myös kontrollikäyntejä oli runsaasti, 56 kappaletta. Toisella potilaalla oli kuusi kontrollikäyntiä ilman relapseja.

#### **4.4.2 Mahdolliset CMV-infektiot**

Kahdella potilaalla oli etiologialtaan sytomegalovirukseen sopiva retiniitti, mutta heiltä ei kuitenkaan löytynyt sytomegaloviruksen nukleiinihappoja tai akuutin vaiheen vasta-aineita. Kummallakaan heistä ei ollut immuunivajasta, ei suonensisäisten huumeiden käyttöä ja iältään he olivat 62- ja 29-vuotiaita. Toisella retiniitti oli molemmissa silmissä. Yhteensä mukana on siis 3 silmää, joista yhden hoito siirtyi muuhun sairaalaan, eikä kontrollitietoja ole saatavissa.

Alkuvaiheen visukset olivat ensimmäisellä potilaalla 0,8 ja 1,6, toisella potilaalla sormien liike 2 metrin etäisyydellä. Hoidon jälkeen ensimmäisen potilaan visus parantui arvoon 1,2 oikeassa silmässä ja huonontui arvoon 1,4 vasemmassa silmässä. Silmänpaineet olivat alkutilanteessa vastaavasti 60, 30 ja 11 mmHg. Ensimmäisen potilaan silmänpaine laski loppuvaiheessa arvoihin 15 ja 16 mmHg.

Kaikissa silmissä mykiöt olivat kirkkaat alku- ja loppuvaiheessa. Alkuvaiheessa kahdessa silmässä oli soluja etukammiossa, yhdessä lasiaisessa. Lasiaissamentumia ei ollut. Makulaan ulottuvia verkkokalvon muutoksia oli yhdessä silmässä. Samassa silmässä oli myös perifeeristä tulehdusta. Papilla oli fysiologinen kaikissa silmissä. Kummallakaan potilaalla ei ollut tiettävästi muita silmäsairauksia.

Hoidoksi molemmat potilaat saivat kortisonia ja toinen potilaista sai lisäksi asikloviiria. Potilas, jolla silmänpaine oli koholla, sai käytettäväksi useita silmänpainetta alentavia lääkkeitä. Kontrollikäyntejä toisella potilaalla oli 23 kappaletta, joiden lukumäärää relapsit lisäsivät, ja toinen potilas siirtyi kahden kontrollikäynnin jälkeen toiseen sairaalaan.



#### 4.4.3 *Todennäköinen EBV-infektio*

Yhden potilaan silmäinfektio paljastui lopulta EBV:n aiheuttamaksi ja taustalla oli aiemmin sairastettu sytomegalovirusinfektio. Hänellä tauti oli vain toisessa silmässä. Alkuvaiheen visus oli 0,3, joka parantui loppuvaiheessa arvoon 1,2. Solutusta oli etukammiossa. Retinamuutoksia oli nähtävissä perifeerisesti. Lääkitykseksi hän sai asikloviiria, valasikloviiria, kortisonia ja tropicamidia. Hoito kesti yhteensä 8 viikkoa. Relapseja ei ilmennyt ja kontrollikäyntejä oli yhdeksän kappaletta.

### 5. POHDINTA

Takaosauveiittien taustalla on moninaisia syitä, joista useiden merkitys on vielä epäselvä. Idiopaattiset takaosauveiitit ovat aineistosta riippuen yleisimpiä tai toiseksi yleisimpiä, joten niiden tarkemmassa etiologisessa tutkimuksessa riittää työtä. Infektiivisistä takaosauveiteista löytyy varsin runsaasti tietoa pitkältä ajalta, mutta immuunipuolustusjärjestelmän tarkempi rooli takaosauveiteissa lienee tulevaisuudessa tarkemman tutkimuksen kohteena. Erityisesti erilaiset autoimmuunisairaudet, geneettiset ja muut perinnölliset tekijät tarjoavat tutkimuksen aihetta.

Oulun yliopistollisessa sairaalassa hoidettujen takaosauveiittien etiologia eroaa jonkin verran maailmanlaajuisista tilastoista. Idiopaattisiksi jääneitä tapauksia on selvästi enemmän ja toksoplasman aiheuttamia tapauksia vähemmän. Toisaalta sarkoidoosin ja candidan aiheuttamia tapauksia on enemmän. Intraokulaaristen lymfoomien osuus OYS:n aineistossa oli lähes viisi prosenttia, kun taas muissa aineistoissa vähäisempi. Eroa voisi mahdollisesti selittää erot lymfooman diagnostiikassa ja hoidossa OYS:ssa ja Pohjois-Suomen alueella verrattuna muuhun maailmaan.

CMV-infektiosta löytyy paljon tutkimusta erityisesti immuunivajavuustilanteessa, esimerkiksi AIDS-potilailla. Viime vuosina on kiinnitetty lisääntyvästi huomiota silmän CMV-infektioihin henkilöillä, joilla ei ole todettua häiriötä immuunipuolustuksessa.

CMV-infektion hoidon optimointi on haasteellista johtuen osittain taudin harvinaisuudesta. Hoidettaessa silmän takaosassa olevaa tautia lääkeaineen annostelussa on myös omat haasteensa. Optimaalinen lääkeannostelu silmän takaosiin on mielenkiintoinen aihe, jota

tutkitaan maailmanlaajuisesti. Tulevaisuudessa lääkehoidon tehokkuus oletettavasti paranee, kun lääkeaineet ja lääkeaineiden annostelutekniikka kehittyy. Lääketeknologia tarjonnee nyt ja tulevaisuudessa mielenkiintoisia menetelmiä lääkeimplanttien ja muiden uudenlaisten lääkkeenantotapojen muodossa.

Oulun yliopistollisessa sairaalassa on hoidettu vain vähän CMV-uveiittia sairastavia potilaita. Taudin harvinaisuus luo omat haasteensa diagnostiikalle ja hoidolle. Potilasaineisto koostuu vain kolmesta todennäköisesti CMV-uveiittia sairastaneesta potilaasta, joten yleistettäviä johtopäätöksiä ei voi tehdä. Kuitenkin potilaiden näöntarkkuus parantui hoidon jälkeen ja vaikuttaisi pysyvän käyttökelpoisen näkökyvyn tasolla. Pelkästään CMV:n osuutta näöntarkkuuden muutoksissa on hankala arvioida, koska näillä potilailla oli myös muita näköä heikentäviä silmäsairauksia. Lääkehoito oli varsin moninaista ja useampia viruslääkkeitä oli käytössä. Harvinaisempia viruslääkkeitä kuten foskarneiittia ei ollut käytetty. Yksi potilas sai viruslääkkeeksi asikloviiria, jonka teho sytomegalovirukseen on huono. Tehokkaampaa gansikloviiria ja valgansikloviiria oli myös käytössä ja sitä kannattanee käyttää myös jatkossa. Kontrollikäynnit oli järjestetty asianmukaisesti ja suurimmalla osalla seuranta jatkui usean vuoden ajan.

Tutkielman asiasisällön ja kirjallisuuskatsauksen laajuutta piti rajoittaa, eikä kaikkia etiologisia tekijöitä käsitelty kovinkaan syvällisesti. CMV:n käsittelyssä tieto rajattiin pääosin kliiniseen näkökulmaan ilman mikrobiologisten seikkojen tarkkaa käsittelyä. Kirjallisuushaku keskitettiin viimeisen kymmenen vuoden ajanjaksoon, koska etiologisten tekijöiden selvittelyissä käytettävät menetelmät ovat tänä aikana kehittyneet merkittävästi.

Tutkielman tulosten yleistettävyyttä rajoittaa taudin harvinaisuudesta johtuva potilasaineiston pienuus erityisesti CMV-infektioiden osalta. Kaikkia takaosauveiittia sairastaneita potilaita ei käyty yksitellen läpi, vaan etiologiset tekijät jaoteltiin sairauskertomuksessa ilmoitetun diagnoosin mukaan. Todellisuudessa merkitystä diagnoosista huolimatta etiologisen tekijän osoittaminen varmuudella on voinut olla vaikeaa. Täten etiologiset tiedot voivat jossain määrin vaihdella tässä raportoiduista tiedoista.

Tämän työn tulosten ja kirjallisuuskatsauksen perusteella näiden harvinaisten takaosauveiittien ominaispiirteiden ja taudinkuvan aikainen tunnistaminen voi auttaa parantamaan potilaiden näköennustetta ja oikean hoidon valintaa.

## LÄHDELUETTELO

- Abaño JM, Galvante PR, Siopongco P, Dans K, & Lopez J. (2017). Review of Epidemiology of Uveitis in Asia: Pattern of Uveitis in a Tertiary Hospital in the Philippines. *Ocular Immunology and Inflammation*, 25(sup1): S75–S80.
- Barisani-Asenbauer T, Maca SM, Mejdoubi L, Emminger W, Machold K, & Auer H. (2012). Uveitis- a rare disease often associated with systemic diseases and infections- a systematic review of 2619 patients. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 7(1): 57.
- Brydak-Godowska J, Moskal K, Borkowski PK, Przybyś M, Turczyńska M, & Kęcik D. (2018). A Retrospective Observational Study of Uveitis in a Single Center in Poland with a Review of Findings in Europe. *Medical Science Monitor*, 24: 8734–8749.
- Chen SC, Chuang CT, Chu MY, & Sheu SJ. (2017). Patterns and Etiologies of Uveitis at a Tertiary Referral Center in Taiwan. *Ocular Immunology and Inflammation*, 25(sup1): S31–S38.
- Dhoot DS, Martin DF, & Srivastava SK. (2011). Pediatric Infectious Posterior Uveitis. *International Ophthalmology Clinics*, 51(1): 113–128.
- Engelhard SB, Patel V, & Reddy AK. (2015). Intermediate uveitis, posterior uveitis, and panuveitis in the Mid-Atlantic USA. *Clinical Ophthalmology*, 9: 1549–1555.
- Forrester J V., Kuffova L, & Dick AD. (2018). Autoimmunity, Autoinflammation, and Infection in Uveitis. *American Journal of Ophthalmology*, 189: 77–85.
- Ghani E, Noor M, & Khalid S. (2017). Cytomegalovirus Retinitis in Immunocompetent Young Male. *Journal of the College of Physicians and Surgeons--Pakistan : JCPSP*, 27(9): S137–S138.
- Huynh N, Daniels AB, Kohanim S, & Young LHY. (2011). Medical Treatment for Cytomegalovirus Retinitis. *International Ophthalmology Clinics*, 51(4): 93–103.
- Joye A & Gonzales JA. (2018). Ocular manifestations of cytomegalovirus in immunocompetent hosts. *Current opinion in ophthalmology*, 29(6): 535–542.
- Khairallah M, Kahloun R, Ben Yahia S, Jelliti B, & Messaoud R. (2013). New Infectious Etiologies for Posterior Uveitis. *Ophthalmic Research*, 49(2): 66–72.

- Kuiper J, Rothova A, de Boer J, & Radstake T. (2015). The immunopathogenesis of birdshot chorioretinopathy; a bird of many feathers. *Progress in Retinal and Eye Research*, 44: 99–110.
- Lee JH, Agarwal A, Mahendradas P, Lee CS, Gupta V, Pavesio CE, ym. (2017). Viral posterior uveitis. *Survey of Ophthalmology*, 62(4): 404–445.
- Li SY, Birnbaum AD, Tessler HH, & Goldstein DA. (2011). Posterior syphilitic uveitis: Clinical characteristics, co-infection with HIV, response to treatment. *Japanese Journal of Ophthalmology*, 55(5): 486–494.
- Minos E, Barry RJ, Southworth S, Folkard A, Murray PI, Duker JS, ym. (2016). Birdshot chorioretinopathy: Current knowledge and new concepts in pathophysiology, diagnosis, monitoring and treatment. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 11(1): 61.
- Nayak K & Misra M. (2018). A review on recent drug delivery systems for posterior segment of eye. *Biomedicine and Pharmacotherapy*, 107: 1564–1582.
- Paroli MP, Spinucci G, Liverani M, Monte R, & Pezzi PP. (2009). Uveitis in childhood: An Italian clinical and epidemiological study. *Ocular Immunology and Inflammation*, 17(4): 238–242.
- Pathanapitoon K, Tesavibul N, Choopong P, Boonsopon S, Kongyai N, Ausayakhun S, ym. (2013). Clinical manifestations of cytomegalovirus-associated posterior uveitis and panuveitis in patients without human immunodeficiency virus infection. *JAMA Ophthalmology*, 131(5): 638–645.
- Rafailidis PI, Mourtzoukou EG, Varbobitis IC, & Falagas ME. (2008). Severe cytomegalovirus infection in apparently immunocompetent patients: a systematic review. *Virology Journal*, 5(1): 47.
- Tan BH. (2014). Cytomegalovirus Treatment. *Current Treatment Options in Infectious Diseases*, 6(3): 256–270.
- Terrada C, Azza S, Bodaghi B, Le Hoang P, & Drancourt M. (2016). Rabbit hunter uveitis: Case report of tularemia uveitis. *BMC Ophthalmology*, 16(1): 157.
- Tsirouki T, Dastiridou A, Symeonidis C, Tounakaki O, Brazitikou I, Kalogeropoulos C, ym. (2018). A Focus on the Epidemiology of Uveitis. *Ocular Immunology and Inflammation*, 26(1): 2–16.
- Zagora SL, Symes R, Yeung A, Yates W, Wakefield D, & McCluskey PJ. (2017). Etiology and Clinical Features of Ocular Inflammatory Diseases in a Tertiary Referral Centre in Sydney, Australia. *Ocular Immunology and Inflammation*, 25(sup1): S107–S114.